Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSOPLYSNINGERNE Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge HIBERIX sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for HIBERIX.

HIBERIX [Haemophilus b-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat)] til injektion, til intramuskulær brug. Første godkendelse i USA: 2009

-----------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------

Dosering og administration (2) 12/2023

--------------------------- INDIKATIONER OG BRUG----------------------------

HIBERIX er en vaccine indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b. HIBERIX er godkendt til brug hos børn i alderen 6 uger til og med 4 år (før femårs fødselsdag). (1)

-----------------------DOSERING OG ADMINISTRATION ----- ...

Kun til intramuskulær administration.

En serie med 4 doser (enten 0,5 ml eller ca. 0,5 ml hver, afhængigt af præsentationen) givet ved intramuskulær injektion (2.1): • Primær serie: Én dosis hver i alderen 2, 4 og 6 måneder. Den første dosis kan gives så tidligt som 6 ugers alderen. • Booster: Én dosis i alderen 15 til 18 måneder.

HIBERIX leveres i 2 förpackningsstørrelser: • Hætteglas og hætteglasform: hætteglas med frysetørret antigenkomponent og hætteglas med steril saltvandsfortyndingsvæske. (2.2)

• Hætteglas og præfyldt sprøjte: hætteglas med frysetørret antigenkomponent og præfyldt sprøjte med steril saltvandsfortyndingsvæske. (2.2)

-------------------- DOSERINGSFORMER OG STYRKER----------------------- Injektionsvæske, opløsning.

• Hætteglas og hætteglasform: en enkelt dosis efter rekonstitution er 0,5 ml. (3)

• Hætteglas og præfyldt sprøjte: en enkelt dosis efter rekonstitution er cirka 0,5 ml. (3)

------------------------------ KONTRAINDIKATIONER ------------------------------- Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af enhver *H. influenzae* type b- eller tetanustoksoidholdig vaccine eller nogen af komponenterne i HIBERIX. (4)

----------------------- ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER ----------------------- • Hvis Guillain-Barré syndrom er opstået inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoksoid, bør beslutningen om at give HIBERIX baseres på potentielle fordele og risici. (5.1) • Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder HIBERIX. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope. (5.2)

• Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive HIBERIX, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. (5.3)

------------------------------ BIVIRKNINGER ------------------------------- Almindelige anmodede bivirkninger (ÿ20%) var smerter og rødme på injektionsstedet, irritabilitet, døsighed, feber, appetitløshed, uro og rastløshed. (6.1)

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: 12/2023

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSOPLYSNINGER: INDHOLD*

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSOPLYSNINGER 1 INDIKATIONER OG BRUG 2 DOSERING OG ADMINISTRATION 2.1 Dosis og tidsplan 2.2 Præsentationer og rekonstitution
2.3 Administration

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER
4 KONTRAINDIKATIONER
5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER
5.1 Guillain-Barré syndrom 5.2 Synkope 5.3 Apnø hos for tidligt fødte børn 5.4 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner 5.5 Ændret immunkompetence 5.6 Interferens med laboratorietests 5.7 Tetanusimmunisering

6 BIVIRKNINGER 6.1 Erfaring fra kliniske forsøg 6.2 Erfaring efter markedsføring

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER 7.1 Interferens med laboratorietests 7.2 Samtidig vaccineadministration 7.3 Immunsuppressive terapier

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER
8.4 Pædiatrisk brug **11 BESKRIVELSE 12 KLINISK FARMAKOLOGI**
12.1 Virkningsmekanisme
13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI
13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet
14 KLINISKE STUDIER 14.1 Immunologisk evaluering 14.2 Samtidig vaccineadministration
15 REFERENCER
16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING
16.1 Opbevaring før rekonstitution **17 PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION**

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke opført.

Machine Translated by Google

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

HIBERIX er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae (H. influenzae)* type b. HIBERIX er godkendt til brug hos børn i alderen 6 uger til og med 4 år (før femårs fødselsdag).

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

Kun til intramuskulær brug.

2.1 Dosis og tidsplan

Efter rekonstitution er en enkelt dosis HIBERIX enten 0,5 ml eller ca. 0,5 ml afhængigt af præparatet *[se Dosering og administration (2.2)].*

HIBERIX administreres som en serie med 4 doser. Serien består af et primært immuniseringsprogram med 3 doser administreret i alderen 2, 4 og 6 måneder, efterfulgt af en boosterdosis administreret i alderen 15 til 18 måneder. Den første dosis kan gives så tidligt som efter 6 uger.

alder.

2.2 Præsentationer og rekonstitution

HIBERIX leveres i 2 varianter som følger:

Hætteglas og hætteglaspræsentation

Hætteglasset og hætteglaspræsentationen indeholder et hætteglas med frysetørret antigenkomponent og et hætteglas med steril saltvandsfortyndingsopløsning.

Præsentation af hætteglas og præfyldt sprøjte

Hætteglasset og den fyldte sprøjte indeholder et hætteglas med frysetørret antigenkomponent og en fyldt sprøjte med sterilt saltvandsfortyndingsmiddel.

For begge præsentationer rekonstitueres kun den frysetørrede antigenkomponent med den medfølgende sterile saltvandsfortyndingsopløsning for at danne HIBERIX.

Machine Translated by Google

Instruktioner til hætteglas og hætteglaspræsentation

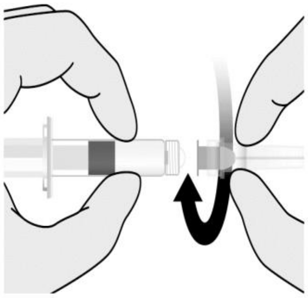
Figur 1. Rengør begge hætteglasses propper. Brug en gradueret sprøjte til at trække 0,6 ml steril saltvandsopløsning ud af det medfølgende hætteglas.

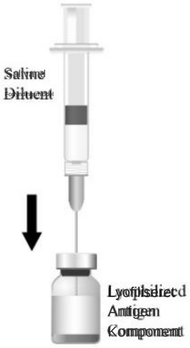
Figur 2. Overfør 0,6 ml steril saltvandsfortyndingsopløsning til et hætteglas med frysetørret antigenkomponent.

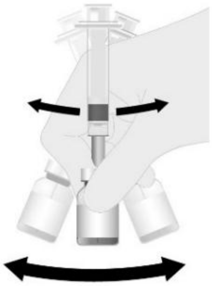
Figur 3. Ryst hætteglasset godt, indtil pulveret er helt opløst.

Figur 4. Efter rekonstituering **trækkes 0,5 ml** rekonstitueret vaccine op i den samme sprøjte og administreres **intramuskulært.**

Instruktioner til præsentation af hætteglas og præfyldt sprøjte







Figur 1. Hold den ugraduerede, præfyldte sprøjte med steril saltvandsopløsning i cylinderen, og skru sprøjtehætten af ved at dreje den mod uret. Ret nålen ind i forhold til sprøjtens akse, og fastgør den ved forsigtigt at tilslutte nålemuffen til Luer Lock-adapteren (LLA) og dreje en kvart omgang med uret, indtil du mærker, at den låser.

Figur 2. Rengør proppen på hætteglasset med den frysetørrede antigenkomponent. Overfør hele indholdet af den fyldte sprøjte til hætteglasset.

Figur 3. Ryst hætteglasset godt, indtil pulveret er helt opløst.

Figur 4. Efter rekonstitution **trækkes hele indholdet** af den rekonstituerede vaccine op i den samme sprøjte, og efter nåleskift administreres vaccinen **intramuskulært.**

Machine Translated by Google

2.3 Administration

Den rekonstituerede vaccine skal være en klar og farveløs opløsning. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande foreligger, bør vaccinen ikke administreres.

Administrer HIBERIX intramuskulært umiddelbart efter rekonstitution.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

HIBERIX er en opløsning til injektion.

For hætteglasset og hætteglaspræsentationen er en enkelt dosis efter rekonstitution 0,5 ml.

For hætteglasset og den fyldte sprøjte er en enkelt dosis efter rekonstituering cirka 0,5 ml.

4 KONTRAINDIKATIONER

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af enhver *H. influenzae* type b- eller tetanustoksoidholdig vaccine eller nogen af vaccinens komponenter er en kontraindikation for administration af HIBERIX *[se Beskrivelse (11)].*

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Guillain-Barré syndrom

Hvis Guillain-Barré syndrom er opstået inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoksoid, bør beslutningen om at give en tetanustoksoidholdig vaccine, herunder HIBERIX, baseres på en nøje overvejelse af de potentielle fordele og mulige risici.

5.2 Synkope

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder HIBERIX. Synkope kan ledsages af forbigående neurologiske tegn såsom synsforstyrrelser, paræstesi og tonisk-kloniske lemmerbevægelser. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope.

5.3 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, herunder HIBERIX, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination.

5.4 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

Før administration bør sundhedspersonalet gennemgå patientens immuniseringshistorik for mulig vaccineoverfølsomhed. Adrenalin og andre passende midler, der anvendes til

Machine Translated by Google

Der skal være øjeblikkelig adgang til kontrol af umiddelbare allergiske reaktioner, hvis der opstår en akut anafylaktisk reaktion.

5,5 Ændret immunkompetence

Sikkerheden og effektiviteten af HIBERIX hos immunsupprimerede børn er ikke blevet evalueret. Hvis HIBERIX administreres til immunsupprimerede børn, herunder børn, der får immunsupprimerende behandling, kan det forventede immunrespons muligvis ikke opnås.

5.6 Interferens med laboratorietests

Urinantigenpåvisning har muligvis ikke diagnostisk værdi ved mistanke om sygdom forårsaget af *H. influenzae* type b inden for 1 til 2 uger efter modtagelse af en *H. influenzae* type b-holdig vaccine, inklusive HIBERIX *[se Lægemiddelinteraktioner (7.1)].*

5.7 Stivkrampevaccination

Vaccination med HIBERIX erstatter ikke rutinemæssig stivkrampevaccination.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under meget varierende forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis. Der er mulighed for, at bred brug af HIBERIX kan afsløre bivirkninger, der ikke er observeret i kliniske forsøg.

På tværs af kliniske forsøg var almindelige bivirkninger (ÿ20%) smerter og rødme på injektionsstedet, irritabilitet, døsighed, feber, appetitløshed, uro og rastløshed.

Studie 1: I et randomiseret, kontrolleret klinisk forsøg udført i USA blev børn vaccineret med HIBERIX (n = 2.963), en amerikansk godkendt monovalent Haemophilus b-konjugatvaccine (Control PRP-T) (Sanofi Pasteur SA) (n = 520) eller en amerikansk godkendt kombineret difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussis-adsorberet, inaktiveret poliovirus og Haemophilus b-konjugatvaccine (DTaP-IPV/Hib) (Sanofi Pasteur Ltd.) (n = 520) i alderen 2, 4 og 6 måneder. HIBERIX og kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV) [difteri- og tetanustoksoider og acellulær pertussisadsorberet, hepatitis B (rekombinant) og inaktiveret poliovirusvaccine] og pneumokok 13-valent konjugatvaccine (PCV13) (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) med doserne 1, 2 og 3 og ROTARIX [rotavirusvaccine, levende, oral] med doserne 1 og 2. DTaP-IPV/Hib blev administreret samtidigt med PCV13 og ENGERIX-B [hepatitis B-vaccine (rekombinant)] med doserne 1, 2 og 3 og ROTARIX med doserne 1 og 2. Hvis der blev modtaget en fødselsdosis af hepatitis B-vaccine, blev ENGERIX-B givet med doserne 1 og 3. Af den samlede population var 51,2 % mænd; 61 % var hvide, 8 % var asiater, 9 % var sorte, og 22 % tilhørte andre racemæssige/etniske grupper.

I studie 1 fik børnene en boosterdosis af enten HIBERIX (n = 2.336), en Haemophilus b-konjugatvaccine (kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA) (n = 435) eller en kombineret difteri- og tetanustoxoider og acellulær pertussis-adsorberet, inaktiveret poliovirus- og Haemophilus b-konjugatvaccine (DTaP-IPV/Hib) (Sanofi Pasteur Ltd.) (n = 400) i alderen 15 til 18 måneder (gennemsnitsalder: 15,6 måneder) efter primærvaccination i alderen 2, 4 og 6 måneder med den samme vaccine. Boosterdosen af HIBERIX og kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med INFANRIX (DTaP) [difteri- og tetanustoxoider og acellulær pertussis-vaccine adsorberet].

I 7 yderligere kliniske studier modtog 1.008 børn HIBERIX som en boosterdosis efter primærvaccination med enten HIBERIX (n = 530), Haemophilus b-konjugatvaccine (kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA) (n = 235), Haemophilus b-konjugatvaccine (Merck & Co., Inc.) (n = 26) eller Haemophilus b-konjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) (ikke længere godkendt i USA, n = 217). Ingen af studierne inkluderede en sammenligningsgruppe, der modtog en boosterdosis med en amerikansk godkendt Haemophilus b-konjugatvaccine. Studierne blev udført i Europa, Canada og Latinamerika. På tværs af disse studier varierede gennemsnitsalderen for forsøgspersonerne på tidspunktet for boostervaccination med HIBERIX fra 16 til 19 måneder. På vaccinationstidspunktet var 172 (17,1%) forsøgspersoner i alderen 11 til 14 måneder, 642 (63,7%) forsøgspersoner var i alderen 15 til 18 måneder, og 194 (19,2%) forsøgspersoner var i alderen 19 til 25 måneder. Cirka halvdelen af forsøgspersonerne var mænd. Blandt forsøgspersonerne, for hvem der var oplysninger om race/etnicitet tilgængelige, var næsten alle forsøgspersoner hvide.

I disse 7 studier blev HIBERIX administreret samtidig med ikke-amerikanske formuleringer (indeholdende 2,5 mg 2-phenoxyethanol pr. dosis som konserveringsmiddel) af en af følgende amerikanske Godkendte vacciner: INFANRIX (DTaP) [Difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine adsorberet], KINRIX (DTaP-IPV) [Difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine adsorberet og inaktiveret poliovirusvaccine] eller PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV). I studierne blev DTaP-IPV og DTaP-HBV-IPV administreret i doseringsregimer, der ikke var godkendt i USA. Nogle forsøgspersoner fik DTaP-HBV (GlaxoSmithKline Biologicals, ikke godkendt i USA) samtidigt med HIBERIX.

Anmodede bivirkninger

De rapporterede hyppigheder af anmodede lokale reaktioner og generelle bivirkninger fra Studie 1 efter primær- og boostervaccination er vist i henholdsvis tabel 1 og tabel 2.

Machine Translated by Google

Tabel 1. Procentdel af børn med udpegede lokale reaktioner og generelle bivirkninger inden for 4 dage efter primær serievaccinationa (i alderen 2, 4 og 6 måneder) med HIBERIXb, kontrol PRP-Tb eller DTaP-IPV/Hibc , Samlet vaccineret kohorte

	HIBERIX %			**Kontrol PRP-T %**			**DTaP-IPV/Hib %**		
	Dosis			**Dosis**			**Dosis**		
Bivirkninger	**1**	**2**	**3**	**1**	**2 2**	**3**	**1**		**3**
Lokalitet									
n	**2.828**	**2.668**	**2.553**	**498**	**481**	**463**	**492**	**469**	**443** 58
Smerte	49	45	43	57	53	48		50	49
Smerter, grad 3f	4	3	2	9	5	4	9	3	3
Rødme	19	25	29	24	32	30	26	31	37
Rødme, >20 mm	1	1	1	2	1	0	2	2	2
Hævelse	13	15	19	19	22	20	20	24	24
Hævelse, >20 mm	2	1	1	4	3	1	4	2	2
Generel									
n	**2.830**	**2.669**	**2.553**	**499**	**480**	**463**	**492**	**469**	**443** 73
Irritabilitet	69	70	67	76	71	67		67	69
Irritabilitet, grad 3g	4	6	5	8	8	5	6	5	3
Døsighed	60	54	49	66	56	50	61	52	50
Døsighed, grad 3h	2	3	2	4	2	1	4	3	3
Tab af appetit	29	28	28	33	32	27	34	24	24
Tab af appetit, Klasse 3i	1	2	2	2	1	0	1	0	1
Feber	14	19	19	16	19	16	12	11	18
Feber, grad 3j n	0	1	1	0	0	1	0	0	1

= Alle forsøgspersoner, for hvilke sikkerhedsdata var tilgængelige. a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de næste 3 dage.

[b] Hver dosis (dosis 1, 2 og 3) af HIBERIX eller kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV) og PCV13. Dosis 1 og 2 blev administreret samtidigt med ROTARIX. c Hver dosis (dosis 1, 2 og 3) af DTaP-IPV/Hib blev administreret samtidigt med PCV13 og ENGERIX-B med dosis 1, 2 og 3 og ROTARIX med dosis 1 og 2. Hvis der blev modtaget en fødselsdosis af hepatitis B-vaccine, blev ENGERIX-B givet sammen med dosis 1 og 3.

[d] Studie 1: NCT01000974. e Lokale reaktioner på injektionsstedet for HIBERIX, Control PRP-T eller DTaP-IPV/Hib.

[f] Grad 3 smerte defineret som gråd, når lemmet blev bevæget/spontant smertefuldt. g Grad 3 irritabilitet defineret som gråd, der ikke kunne trøstes/forhindrede normal aktivitet.

Grad 3 døsighed defineret som forhindret normal daglig aktivitet.

Grad 3 appetitløshed defineret som slet ikke at spise. j Feber defineret som ÿ100,4°F (ÿ38,0°C) rektalt; Grad 3 feber defineret som >103,1°F (>39,5°C) rektalt.

Machine Translated by Google

Tabel 2. Procentdel af børn med udpegede lokale reaktioner og generelle bivirkninger inden for 4 dage efter boostervaccinationa (dosis 4 i alderen 15 til 18 måneder) med HIBERIXb, kontrol PRP-Tb eller DTaP-IPV/Hib, total vaccineret kohortec kontrol PRP-T

Bivirkninger	HIBERIX %		%		DTaP-IPV/Hib%	
	Enhver	grad 3d	Enhver	grad 3d	Enhver	grad 3d
Lokalitet	n = 2.224		n = 416		n = 379	
Smerte	41	1	43	1	43	2
Rødme	30	0	31	1	30	3
Hævelse	18	1	20	1	20	3
Generel	n = 2.225		n = 416		n = 379	
Irritabilitet	58	2	60	5	53	2
Døsighed	39	1	39	3	31	0
Tab af appetit	28	1	34	2	22	1
Feberf	15	1	14	1	18	1

n = Alle forsøgspersoner, for hvilke der var tilgængelige sikkerhedsdata.

Forsøgspersonerne fik primærvaccination i alderen 2, 4 og 6 måneder med den samme vaccine som boosterdosis. a Inden for 4 dage

efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de efterfølgende 3 dage.

[b] Boosterdosen af HIBERIX og kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med INFANRIX (DTaP). c Studie 1: NCT01000974.

[d] Grad 3 smerte defineret som gråd, når lemmet blev bevæget/spontant smertefuld.

Grad 3 rødme, hævelse defineret som >20 mm.

Grad 3 irritabilitet defineret som gråd, der ikke kunne trøstes/forhindres normal aktivitet.

Grad 3 døsighed defineret som forhindret normal daglig aktivitet.

Grad 3 appetitløshed defineret som slet ikke at spise.

Grad 3 feber defineret som >102,2°F (>39,0°C) i armhulen. e

Lokale reaktioner på injektionsstedet for HIBERIX, Control PRP-T eller DTaP-IPV/Hib.

[f] Feber defineret som ÿ99,5°F (ÿ37,5°C) i armhulen.

I et åbent, multicenterstudie udført i Tyskland (studie 2) modtog 371 børn en boosterdosis af HIBERIX administreret samtidig med DTaP-HBV-IPV. Gennemsnitsalderen på vaccinationstidspunktet var 16 måneder. Forsøgspersonerne i dette studie havde tidligere modtaget en primær serie med enten HIBERIX (n = 92), kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) (n = 96) eller Haemophilus b-konjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) (ikke længere licenseret i USA) (n = 183). Alle forsøgspersoner havde tidligere modtaget 3 doser DTaP-HBV-IPV. De rapporterede hyppigheder af opståede lokale reaktioner og generelle bivirkninger er vist i tabel 3.

Machine Translated by Google

Tabel 3. Procentdel af børn med udsatte lokale reaktioner og generelle bivirkninger inden for 4 dage efter boostervaccinationa (dosis 4) med HIBERIXb administreret samtidig med DTaP-HBV-IPVc , Intent-to-Treat-kohorte (n = 371)

Bivirkninger	% Enhver	% 3. klasse
Lokalt		
Rødme	25	2e
	21	1f
Smerte	15	2e
Hævelse		
Generel	35	4
Feber	26	1t
Knashed Appetittab	23	1i
Rastløshed	22	1i
Søvnighed	20	1i
Diarré	15	1i
Opkastning	5	1i

n = Alle forsøgspersoner, for hvilke sikkerhedsdata var tilgængelige.

a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de næste 3 dage.

[b] I dette studie modtog 92 forsøgspersoner tidligere 3 doser HIBERIX, 96 forsøgspersoner modtog tidligere 3 doser af en kontrol-PRP-T (Sanofi Pasteur SA), og 183 forsøgspersoner modtog tidligere 3 doser af en Haemophilus b-konjugatvaccine, der ikke længere er godkendt i USA.

[c] I dette studie blev DTaP-HBV-IPV givet til forsøgspersoner, der tidligere havde modtaget 3 doser DTaP-HBV-IPV. I USA er PEDIARIX godkendt til brug som en primær serie med 3 doser; brug som en fjerde dosis i træk er ikke godkendt i USA.

[d] Lokale reaktioner på injektionsstedet for HIBERIX. e Grad 3 rødme eller hævelse defineret som >20 mm.

[f] Grad 3 smerte defineret som forårsagende gråd, når en lem bevæges.

g Feber defineret som ÿ100,4°F (ÿ38,0°C) rektalt eller ÿ99,5°F (ÿ37,5°C) i armhule, mund eller trommehinde; Grad 3 feber defineret som >103,1°F (>39,5°C) rektalt eller >102,2°F (>39,0°C) i armhule, mund eller trommehinde.

Grad 3 uro defineret som vedvarende gråd, der ikke kunne trøstes.

Grad 3 for disse symptomer defineret som forhindrende normal daglig aktivitet.

Alvorlige bivirkninger

I studie 1 oplevede en ud af 2.963 forsøgspersoner, der modtog HIBERIX og samtidig fik vacciner givet i alderen 2, 4 og 6 måneder, en alvorlig bivirkning, som var tidsmæssigt forbundet med vaccinationen og ikke havde andre plausible årsager (kramper på dag 14 efter dosis 1). En ud af 2.336 forsøgspersoner, der modtog en boosterdosis af HIBERIX samtidig med INFANRIX, oplevede en alvorlig bivirkning, som var tidsmæssigt forbundet med

Machine Translated by Google

vaccination og havde ingen alternative plausible årsager (nyt debuterende feberanfald på dag 1 efter dosis 4).

I de 7 yderligere studier rapporterede 2 ud af 1.008 forsøgspersoner en alvorlig bivirkning, der forekom i perioden på 31 dage efter boosterimmunisering med HIBERIX. Én forsøgsperson udviklede bilateral lungebetændelse 9 dage efter vaccination, og én forsøgsperson oplevede asteni efter utilsigtet indtagelse af lægemidlet 18 dage efter vaccination.

6.2 Erfaring efter markedsføring

Ud over rapporter i kliniske forsøg med HIBERIX er følgende bivirkninger blevet identificeret under brug af HIBERIX efter godkendelse. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccination.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Omfattende hævelse af det vaccinerede lem, induration på injektionsstedet.

Immunsystemets lidelser

Allergiske reaktioner (herunder anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner), angioødem.

Nervesystemets lidelser

Krampetrækninger (med eller uden feber), hypotonisk-hyporesponsiv episode (dvs. pludselig indsættende hypotoni, hyporesponsivitet og bleghed eller cyanose), døsighed, synkope eller vasovagale reaktioner på injektion.

Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser

Apnø *[se Advarsler og forholdsregler (5.3)].*

Hud- og subkutane vævslidelser

Udslæt, urticaria.

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Interferens med laboratorietests

Haemophilus b kapsulært polysaccharid afledt af Haemophilus b-konjugatvacciner er blevet påvist i urinen hos nogle vaccinerede.1 Urinantigenpåvisning har muligvis ikke en diagnostisk værdi ved mistanke om sygdom forårsaget af *H. influenzae* type b inden for 1 til 2 uger efter modtagelse af en *H. influenzae* type b-holdig vaccine, inklusive HIBERIX *[se Advarsler og forholdsregler (5.6)].*

7.2 Samtidig vaccineadministration

I kliniske studier blev HIBERIX administreret samtidig med rutinemæssigt anbefalede pædiatriske vacciner *[se Kliniske studier (14.2)].*

Machine Translated by Google

7.3 Immunsuppressive terapier

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større doser end fysiologiske), kan reducere immunresponset på HIBERIX.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.4 Pædiatrisk brug

Sikkerheden og effektiviteten af HIBERIX hos børn under 6 uger og hos børn i alderen 5 til 16 år er ikke fastslået.

11 BESKRIVELSE

HIBERIX [Haemophilus b-konjugatvaccine (tetanustoksoidkonjugat)] er en opløsning til intramuskulær injektion, der leveres som et sterilt, frysetørret pulver, der rekonstitueres på brugstidspunktet med den medfølgende saltvandsopløsning. HIBERIX indeholder Haemophilus b kapselpolysaccharid (polyribosyl-ribitol-phosphat [PRP]), en polymer med høj molekylvægt fremstillet af *H. influenzae* type b-stamme 20.752 dyrket i et syntetisk medium, der undergår varmeinaktivering og oprensning. Tetanustoksinet, fremstillet af *Clostridium tetani* dyrket i et semisyntetisk medium, afgiftes med formaldehyd og oprenses. Kapselpolysaccharidet bindes kovalent til tetanustoksoidet. Efter oprensning frysetørres konjugatet i nærvær af laktose som stabilisator. Fortyndingsmidlet til HIBERIX er en steril saltvandsopløsning (0,9% natriumchlorid), der leveres i hætteglas eller præfyldte sprøjter.

Efter rekonstituering indeholder hver dosis på ca. 0,5 ml HIBERIX 10 mcg oprenset kapselpolysaccharid konjugeret til ca. 25 mcg tetanustoksoid, 12,6 mg laktose og ÿ0,5 mcg resterende formaldehyd.

HIBERIX indeholder ikke konserveringsmidler.

Proppen på hætteglasset, der indeholder frysetørret antigenkomponent eller steril saltvandsfortyndingsmiddel, og spidshætten og gummistemplet på den fyldte sprøjte, der indeholder steril saltvandsfortyndingsmiddel, er ikke lavet af naturgummilatex.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

H. influenzae er en gramnegativ coccobacillus. De fleste stammer af *H. influenzae ,* der forårsager invasiv sygdom, er type B. *H. influenzae* type B kan forårsage invasiv sygdom såsom sepsis og meningitis.

Specifikke niveauer af antistoffer mod polyribosyl-ribitol-fosfat (anti-PRP) har vist sig at korrelere med beskyttelse mod invasiv sygdom forårsaget af *H. influenzae* type b. Baseret på data fra studier af passive antistoffer2 og et klinisk effektstudie med ukonjugeret *Haemophilus* b polysaccharidvaccine3

, en anti-PRP-koncentration på 0,15 mcg/ml er blevet accepteret som en

Machine Translated by Google

minimalt beskyttelsesniveau. Data fra et effektstudie med ukonjugeret *Haemophilus* b polysaccharidvaccine indikerer, at en anti-PRP-koncentration på ÿ1,0 mcg/ml forudsiger beskyttelse i mindst en 1-årig periode.4,5 Disse antistofniveauer er blevet brugt til at evaluere effektiviteten af Haemophilus b-konjugatvacciner, herunder HIBERIX.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

HIBERIX er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for nedsat fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Immunologisk evaluering

Primær serievaccination (dosis 1, 2 og 3)

HIBERIX' immunogenicitet blev evalueret i et randomiseret, kontrolleret forsøg (studie 1). HIBERIX eller kontrolvacciner blev administreret samtidig med vacciner, der er godkendt i USA *[se Bivirkninger (6.1)].*

Anti-PRP geometriske gennemsnitskoncentrationer (GMC'er) og seroprotektionsrater 1 måned efter dosis 3 af HIBERIX, kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) eller DTaP-IPV/Hib er vist i tabel 4.

Machine Translated by Google

Tabel 4. Anti-PRP GMC'er og seroprotektionsrater 1 måned efter 3 doser af HIBERIX, kontrol PRP-T[a] eller DTaP-IPV/Hib[b] administreret i 2-, 4- og 6-måneders alderen, ATP-kohorte for immunogenicitet[c]

Vaccine	n	Anti-PRP GMC (mcg/ml) (95 % CI)	% Anti-PRP ÿ0,15 mcg/ml (95 % CI)	% Anti-PRP ÿ1,0 mcg/ml (95 % CI)
HIBERIX	1.590	5,19 (4,77, 5,66)	96,6 (95,6, 97,4)	81,2 (79,2, 83,1)
Kontrol PRP-T	274	6,74 (5,59, 8,13)	96,7[d] (93,9, 98,5)	89,8[e] (85,6, 93,1)
DTaP-IPV/Hib	253	3,64 (2,89, 4,58)	92,5[f] (88,5, 95,4)	78,3[f] (72,7, 83,2)

en amerikansk godkendt monovalent Haemophilus b-konjugatvaccine (kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA).

[b] Amerikansk-licenseret DTaP-IPV/Hib-vaccine (Sanofi Pasteur Ltd.). c Studie 1: NCT01000974.

[d] HIBERIX var ikke ringere end kontrol PRP-T for den procentdel af forsøgspersoner, der opnåede anti-PRP ÿ0,15 mcg/ml (nedre grænse på 95 % CI for forskellen mellem HIBERIX og kontrol PRP-T ÿ foruddefineret grænse på -5%).

e Ikke-inferioritetskriteriet blev ikke opfyldt (den nedre grænse på 95% CI for forskellen i procentdelen af forsøgspersoner med anti-PRP ÿ1,0 mcg/ml mellem to grupper [HIBERIX minus Kontrol PRP-T] var -12,28%, hvilket var lavere end den foruddefinerede grænse på -10%).

[f] Analyser af anti-PRP-immunresponser efter DTaP-IPV/Hib-vaccination var eksplorative.

Boostervaccination (dosis 4)

Immunogeniciteten af HIBERIX administreret som en boosterdosis i alderen 15 til 18 måneder blev evalueret i en delmængde af børn fra Studie 1 (n = 336) i sammenligning med amerikansk-licenserede vacciner efter primærvaccination i alderen 2, 4 og 6 måneder *[se Bivirkninger (6.1)].* Boosterdosen af HIBERIX og Kontrol PRP-T (Sanofi Pasteur SA) blev administreret samtidigt med INFANRIX.

Antistoffer mod PRP blev målt i sera opnået umiddelbart før og 1 måned efter boostervaccination med HIBERIX eller kontrolvaccinerne. Anti-PRP GMC'er og seroprotektionsrater er vist i tabel 5.

Machine Translated by Google

Tabel 5. Anti-PRP GMC'er og seroprotektionsrater før og 1 måned efter en boosterdosis (dosis 4 i alderen 15 til 18 måneder) af HIBERIX, kontrol PRP-Ta eller DTaP-IPV/Hibb, ATP-kohorte for immunogenicitetc

Vaccine	n	Anti-PRP GMC (mcg/ ml) (95% KI)		% Anti-PRP ÿ0,15 mcg/ml (95% CI)		% Anti-PRP ÿ1,0 mcg/ml (95 % CI)	
		Præ-	Stolpe-	Før- Efter-		Før- Efter-	
HIBERIX	329-336	0,50 (0,42, 0,59)	48,78 100,0 99,1 (42,1, 56,66) (98,9, 100,0) (97,4, 99,8) 97,2d 40,29 99,6 (33,39, 48,63) (97,7, 100,0) (95,1, 99,3) 37,54 100,0 98,9e (30,53, 46,16) (98,0, 100,0)	75,1 (70,0, 79,9)		32,9 (27,0, 37,6)	
Kontrol PRP-T	226-236	0,47 (0,38, 0,57)	99,9) en amerikansk godkendt monovalent Haemophilus b-konjugatvaccine (kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA).	76,1 (70,0, 81,5)		27,0 (21,3, 33,3)	(96,2,
DTaP-IPV/Hib	175-186	0,38 (0,30, 0,48)		66,3 (58,8, 73,2)		25,1 (18,9, 32,2)	

[b] Amerikansk-licenseret DTaP-IPV/Hib-vaccine (Sanofi Pasteur Ltd.). c Studie 1: NCT01000974.

[d] HIBERIX var ikke ringere end Kontrol PRP-T for den procentdel af forsøgspersoner, der opnåede anti-PRP ÿ1,0 mcg/ml (nedre grænse på 97,5 % CI for forskellen mellem HIBERIX minus Kontrol PRP-T ÿforuddefineret grænse på -10 %) 1 måned efter boosterdosis. e

Analyser af anti-PRP-immunresponser efter DTaP-IPV/Hib-vaccination var eksplorative.

I 6 yderligere kliniske studier blev immunresponset på HIBERIX administreret som en boosterdosis evalueret hos i alt 415 børn i alderen 12 til 23 måneder. På vaccinationstidspunktet var 30 børn i alderen 12 til 14 måneder, 316 børn var i alderen 15 til 18 måneder, og 69 børn var i alderen 19 til 23 måneder. Blandt forsøgspersonerne var 43 % til 60 % mænd. Blandt forsøgspersoner, for hvem der var oplysninger om race/etnicitet tilgængelige, var næsten alle forsøgspersoner hvide. Ingen af studierne omfattede en sammenligningsgruppe, der modtog en boosterdosis med en amerikansk godkendt Haemophilus b-konjugatvaccine. Karakteristika for 3 af disse studier er præsenteret i tabel 6.

Machine Translated by Google

Tabel 6. Karakteristika for 3 åbne boosterimmuniseringsstudier af HIBERIX boostervaccination med HIBERIX

Studie	land	Pr. protokol Immunogenicitet Kohorte n	Priminghistorik	Alder ved Vaccination (måneder)	administreret samtidigt med vaccinea
					DTaP-HBV-IPVb
3	Canada	42	DTaP-HBV-IPVb + Haemophilus b Konjugatvaccine i alderen 2, 4 og 6 måneder	16-18	
4	Canada	64	DTaP-IPVd + HIBERIX i alderen 2, 4 og 6 måneder	16-19	DTaP-IPVd
5	Tyskland	108	DTaP-HBVe + HIBERIX i alderen 3, 4 og 5 måneder	16-23	DTaP-HBVe

a Administreres på et separat sted.

b Ikke-amerikansk formulering svarende til PEDIARIX med undtagelse af at indeholde 2,5 mg 2-phenoxyethanol pr. dosis som konserveringsmiddel. I USA er PEDIARIX godkendt til brug som et 3-dosis primær serie; brug som en fjerde dosis i træk er ikke godkendt i USA c USA-licenseret Haemophilus b Konjugatvaccine (Kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA).

d Ikke-amerikansk formulering svarende til KINRIX med undtagelse af at indeholde 2,5 mg 2-phenoxyethanol pr. dosis som konserveringsmiddel. I USA er KINRIX godkendt til brug som den femte dosis DTaP og den fjerde dosis IPV til børn i alderen 4 til 6 år, der tidligere er blevet primet med godkendte doseringsregimer af INFANRIX og/eller PEDIARIX. DTaP-IPV-doseringsregimet er ikke godkendt i USA. Fremstillet af GlaxoSmithKline Biologicals (ikke licenseret i USA).

Antistoffer mod PRP blev målt i sera opnået umiddelbart før og 1 måned efter boostervaccination med HIBERIX. Geometriske gennemsnitskoncentrationer og anti-PRP-serobeskyttelsesrater er vist i tabel 7.

Machine Translated by Google

Tabel 7. Anti-PRP GMC'er og seroprotektionsrater før og 1 måned efter en boosterdosis af HIBERIX, immunogenicitetskohorte per protokol Anti-PRP GMC % Anti-PRP (mcg/ml) ÿ0,15

		mcg/ml Præ- Post- Præ- Post- 0,46 59,07 76,2 100 0,25 47,78 71,4 100 0,59 96,12 77,8 100				**% Anti-PRP ÿ1,0** **mcg/ml Præ-**	
	n					**Post-** 35,7 97,6	
	42					12,7 100 82,4 100	
	63-64						
Undersøgelse 3a 4b 5c	108						

GMC = Geometrisk gennemsnitlig antistofkoncentration. n =

Antal børn, for hvilke serologiske resultater var tilgængelige for de immunologiske evalueringer før og efter dosis.

Studie 3, 4 og 5 svarer til henholdsvis studie 3, 4 og 5 i tabel 6. Et canadisk studie med børn i alderen 16 til 18 måneder, der tidligere havde modtaget 3 doser DTaP-HBV-IPV og Haemophilus b-konjugatvaccine (kontrol PRP-T) (Sanofi Pasteur SA). Boosterdosen af HIBERIX blev administreret samtidigt med DTaP-HBV-IPV (en fjerde dosis i træk af PEDIARIX er ikke godkendt i USA). I dette studie kan prævaccinationssera være blevet indsamlet op til 1 uge før boostervaccination med HIBERIX.

[b] Canadisk studie med børn i alderen 16 til 19 måneder, der tidligere har modtaget 3 doser DTaP-IPV og HIBERIX. Boosterdosen af HIBERIX blev administreret samtidig med DTaP-IPV. DTaP-IPV-doseringsregimet er ikke godkendt i USA.

[c] Tysk studie med børn i alderen 16 til 23 måneder, som tidligere havde modtaget 3 doser DTaP-HBV (GlaxoSmithKline Biologicals, ikke godkendt i USA) og HIBERIX. Boosterdosis af HIBERIX blev administreret samtidigt med DTaP-HBV.

14.2 Samtidig vaccineadministration

Primær serievaccination (dosis 1, 2 og 3)

I US Study 1 havde forsøgspersoner, der fik HIBERIX samtidig med PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV) og PCV13 i alderen 2, 4 og 6 måneder, ingen tegn på reducerede antistofresponser i forhold til responsen hos kontrolpersoner, der fik administreret Control PRP-T (Sanofi Pasteur SA) samtidig med PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV) og PCV13, mod pertussisantigener (GMC mod pertussis-toksin, filamentøs hæmagglutinin og pertactin), difteritoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml), tetanustoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml), poliovirus type 1, 2 og 3 (antistofniveauer ÿ1,8 mod hver virus), PCV13 (antistofniveauer ÿ0,2 mcg/ml og GMC mod hver serotype) eller hepatitis B (anti-hepatitis B-overfladeantigen ÿ10 mIU/ml). Immunresponset på PEDIARIX (DTaP-HBV-IPV) og PCV13 blev evalueret 1 måned efter dosis 3. Forsøgspersoner i begge grupper fik ROTARIX i alderen 2 og 4 måneder.

Boostervaccination (dosis 4)

I det amerikanske studie 1 var der ingen tegn på reducerede antistofresponser hos forsøgspersoner, der fik en boosterdosis af HIBERIX samtidig med INFANRIX i alderen 15 til 18 måneder.

Machine Translated by Google

kighosteantigener (GMC mod kighostetoksin, filamentøs hæmagglutinin og pertactin), difteritoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml) og tetanustoksoid (antistofniveauer ÿ0,1 IE/ml) i forhold til responserne hos kontrolpersoner, der fik administreret Control PRP-T (Sanofi Pasteur SA) samtidig med INFANRIX.

I 7 yderligere studier blev en boosterdosis af HIBERIX administreret samtidig med ikke-amerikanske formuleringer af INFANRIX, KINRIX og PEDIARIX. Ikke-amerikanske formuleringer af KINRIX og PEDIARIX blev administreret i doseringsregimer, der ikke var godkendt i USA.

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at bekræfte manglende interferens i immunresponset på andre vacciner end INFANRIX administreret samtidig med en boosterdosis af HIBERIX.

15 REFERENCER

1. Rothstein EP, Madore DV, Girone JAC m.fl. Sammenligning af antigenuri efter immunisering med tre Haemophilus influenzae type b-konjugatvacciner. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:311-314.

2. Robbins JB, Parke JC, Schneerson R m.fl. Kvantitativ måling af "naturlig" og immuniseringsinducerede *Haemophilus influenzae* type b kapselpolysaccharidantistoffer. *Pædiatrisk Res.* 1973;7:103-110.

3. Peltola H, Käythy H, Sivonen A, et al. *Haemophilus influenzae* type b kapsel Polysaccharidvaccine til børn: En dobbeltblind feltundersøgelse af 100.000 vaccinerede i alderen 3 måneder til 5 år i Finland. *Pediatrics.* 1977;60:730-737.

4. Käythy H, Peltola H, Karanko V m.fl. Det beskyttende niveau af serumantistoffer mod Kapselpolysaccharid af *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 1983;147:1100.

5. Anderson P. Det beskyttende niveau af serumantistoffer mod kapselpolysaccharidet af *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 1984;149:1034.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

HIBERIX hætteglas og hætteglaspakning leveres i en karton pakket uden sprøjter eller nåle (NDC 58160-818-11) indeholdende:

- 10 enkeltdosis hætteglas med frysetørret antigenkomponent (NDC 58160-816-01) i en karton: NDC-nummer 58160-816-05.

- 10 enkeltdosis hætteglas med sterilt saltvandsfortyndingsmiddel (NDC 58160-817-01) i en karton: NDC 58160-817-05.

HIBERIX hætteglas og præfyldt sprøjte leveres i en karton (NDC 58160-726-15) indeholdende:

- 10 enkeltdosis hætteglas med frysetørret antigenkomponent: NDC 58160-816-03.

Machine Translated by Google

- 10 enkeltdosis, præfyldte, ugraduerede TIP-LOK-sprøjter (Luer Lock-sprøjter) sterile
  Saltvandsfortyndingsvæske pakket uden nåle NDC 58160-817-02.

TIP-LOK-sprøjter skal bruges med Luer-Lock-kompatible nåle.

er ikke lavet med naturgummilatex. spidshætten og gummistemplet på den fyldte sprøjte, der indeholder steril saltvandsfortyndingsopløsning. Proppen på hætteglasset, der indeholde

16.1 Opbevaring før rekonstitution

Hætteglas med frysetørret antigenkomponent: Opbevares køligt mellem 2° og 8°C (36° og 46°F).

Beskyt hætteglassene mod lys.

Frosset. Temperatur mellem 2° og 25°C (36° og 77°F). Må ikke fryses. Kassér, hvis fortyndingsmidlet er blevet brugt. Sterile saltvandsfortyndingspræfyldte sprøjter og hætteglas: Opb

17 PATIENTRÅDGIVNINGSINFORMATION

- Informer forældre eller værger om de potentielle fordele og risici ved immunisering med HIBERIX.
- Informer forældre eller værger om de potentielle bivirkninger, der er blevet rapporteret

  komponenter. midlertidigt forbundet med administration af HIBERIX eller andre vacciner, der indeholder lignende
- Giv forældre eller værger vaccineinformationserklæringerne, som ifølge National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986 skal gives før immunisering. Disse

Asekontrol og forebyggelse

Varemærker ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen.

Fremstillet af GlaxoSmithKline Biologicals

Rixensart, Belgien, amerikansk licens 1617, og

Distribueret af GlaxoSmithKline

Durham, NC 27701

Machine Translated by Google

©2023 GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

HRX:9PI